

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領（1998 年 9 月）に準拠して作成

処方箋医薬品

対血管薬剤
アドナ[®]注10mg
アドナ[®]注（静脈用）25mg
アドナ[®]注（静脈用）50mg
アドナ[®]注（静脈用）100mg
ADONA[®] Injection 10mg・ Injection(Intravenous)

剤形	注射剤			
規格・含量	アドナ注 10mg：1 管(2mL)中カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 10mg 含有 アドナ注(静脈用) 25mg：1 管(5mL)中カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 25mg 含有 アドナ注(静脈用) 50mg：1 管(10mL)中カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 50mg 含有 アドナ注(静脈用)100mg：1 管(20mL)中カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 100mg 含有			
一般名	和名：カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 洋名：Carbazochrome Sodium Sulfonate Hydrate			
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日		承認年月日 (販売名変更に伴う再承認)	収載年月日 (変更銘柄名での収載日)	発売年月日
	注 10mg	2005 年 2 月 24 日	2005 年 6 月 10 日	1956 年 10 月 10 日
	注(静脈用)25mg	2005 年 2 月 24 日	2005 年 6 月 10 日	1957 年 9 月 12 日
	注(静脈用)50mg	2005 年 2 月 24 日	2005 年 6 月 10 日	1959 年 4 月 1 日
	注(静脈用)100mg	2005 年 2 月 24 日	2005 年 6 月 10 日	1967 年 12 月 11 日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・ 販売会社名	製造販売：ニプロ ES ファーマ株式会社			
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX 番号	TEL. FAX.			

本 IF は 2023 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR と略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF 利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update (医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の特徴及び有用性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
2. 一般名…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 2
5. 化学名(命名法) …… 3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 3
7. CAS 登録番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分…………… 4
2. 物理化学的性質…………… 4
3. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 4
4. 有効成分の確認試験法…………… 4
5. 有効成分の定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
3. 注射剤の調製法…………… 7
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 7
5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
6. 溶解後の安定性…………… 9
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 9
8. 電解質の濃度…………… 9
9. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
10. 生物学的試験法…………… 9
11. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 9
12. 製剤中の有効成分の定量法…………… 9
13. 力価…………… 9
14. 容器の材質…………… 9

15. その他…………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 10
2. 用法及び用量…………… 10
3. 臨床成績…………… 10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 12
2. 薬理作用…………… 12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 14
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 14
3. 吸収…………… 15
4. 分布…………… 15
5. 代謝…………… 16
6. 排泄…………… 16
7. 透析等による除去率…………… 17

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由…………… 18
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 18
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 18
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 18
5. 慎重投与内容とその理由…………… 18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 18
7. 相互作用…………… 18
8. 副作用…………… 19
9. 高齢者への投与…………… 20
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 20
11. 小児等への投与…………… 20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 20

13. 過量投与……………	20
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 （患者等に留意すべき必須事項等）	21
15. その他の注意……………	21
16. その他……………	21

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理……………	22
2. 毒性……………	22

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限……………	23
2. 貯法・保存条件……………	23
3. 薬剤取扱い上の注意点……………	23
4. 承認条件……………	23
5. 包装……………	23
6. 同一成分・同効薬……………	23
7. 国際誕生年月日……………	23
8. 製造販売承認年月日及び承認番 号……………	24
9. 薬価基準収載年月日……………	24
10. 効能・効果追加, 用法・用量変 更追加等の年月日及びその内容……	24
11. 再審査結果, 再評価結果公表年 月日及びその内容……………	24
12. 再審査期間……………	24
13. 長期投与の可否……………	24
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品 コード……………	25
15. 保険給付上の注意……………	25

X I . 文献

1. 引用文献……………	26
2. その他の参考文献……………	26

X II . 参考資料

主な外国での発売状況……………	27
-----------------	----

X III . 備考

その他の関連資料……………	28
---------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アドレナリンの生体内酸化成績体であるアドレノクロムに止血作用のあることが発見されて以来、化学的に安定なカルバゾクロムが最初に医薬品として登場したが、水に難溶であり注射剤化が困難であった。そこで、その誘導体のうち適度の水溶性と強い細血管抵抗値増強作用(モルモット、ウサギ)、血管透過性抑制作用(ウサギ)があるものとしてカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物が開発された。

1956年に「アドナ(AC-17)注射液」、1957年に「アドナ(AC-17)注射液(静注用)」の25mg、1959年に「アドナ(AC-17)注射液(静注用)」の50mg、1967年に「アドナ(AC-17)注射液(静注用)」の100mgを発売した。

1979年2月の再評価結果により、承認事項の変更は必要ないと判定された。

2004年6月2日に薬食発第0602009号医薬食品局通知「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」に基づく販売名変更により、2005年2月に「アドナ注10mg」「アドナ注(静脈用)25mg」「アドナ注(静脈用)50mg」「アドナ注(静脈用)100mg」として再承認され、同年6月に薬価基準収載された。

2009年10月には田辺製薬販売株式会社(現 ニプロ ES ファーマ株式会社)が田辺三菱製薬株式会社より移管を受け販売を開始した。

2017年10月にニプロ ES ファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 細血管に作用して、血管透過性亢進を抑制し(ウサギ)、血管抵抗値を増強する(モルモット、ウサギ)。血液凝固・線溶系に影響を与えることなく、出血時間を短縮し止血作用を示す(ウサギ)。

[詳細はVI-2-(2)項参照。]

- (2) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告等を参考に集計した。

アドナ注10mgについて、総症例1,350例中、副作用が報告されたものは3例(0.22%)で、注射部位の硬結・疼痛2例(0.15%)、蕁麻疹1例(0.07%)であった。(再評価結果)

アドナ注(静脈用)25mg・50mg・100mgについて、総症例1,110例で、副作用が報告されたものはなかった。(再評価結果)

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーを起こすことがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

アドナ注 10mg

アドナ注(静脈用) 25mg・50mg・100mg

(2) 洋名：

ADONA Injection 10mg

ADONA Injection (Intravenous) 25mg・50mg・100mg

(3) 名称の由来：

成分の基本骨格であるアドレノクロム・モノセミカルバゾンと、合成した誘導体の種類の番号(Adorenochrome 誘導体の第 17 番目)により、アドナ(AC-17)と名づけられた。

その後、2005 年に販売名変更を行い、“AC-17”は削除した。

2. 一般名

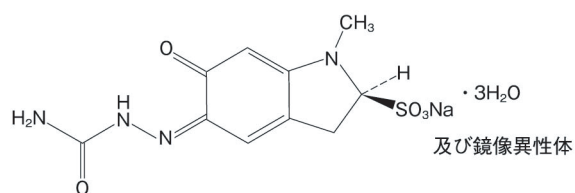
(1) 和名(命名法)：

カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物(JAN)

(2) 洋名(命名法)：

Carbazochrome Sodium Sulfonate Hydrate (JAN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{10}H_{11}N_4NaO_5S \cdot 3H_2O$

分子量：376.32

5. 化学名(命名法)

Monosodium (*2RS*)-1-methyl-6-oxo-5-semicarbazono-2,3,5,6-tetrahydroindole-2-sulfonate trihydrate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし

7. CAS 登録番号

52422-26-5 (無水物)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

なし

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

橙黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：約 210℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数：

pKa₁：1.6, pKa₂：3.6, pKa₃：11.0

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

水溶液(1→100)は施光性を示さない。

水溶液(0.8→50)の pH は 5.0 ～ 6.0

3. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存 試験	25℃, 60%RH	ポリエチレン袋＋ ミニファイバードラム	4 年 1 ヶ月	変化なし
		ポリエチレン袋＋ 金属缶	4 年 1 ヶ月	変化なし

試験項目：性状, 確認試験, pH, 純度試験, 水分, エンドトキシン試験, 微生物限度試験, 含量

4. 有効成分の確認試験法

日局「カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (3) ナトリウム塩の定性反応(1)

5. 有効成分の定量法

日局「カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物」の定量法による。

電位差滴定法(滴定液：0.05mol/L 水酸化ナトリウム液)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

販売名		アドナ注 10mg	アドナ注(静脈用) 25mg	アドナ注(静脈用) 50mg	アドナ注(静脈用) 100mg
容量		2mL	5mL	10mL	20mL
剤形		注射剤(溶液)			
規格	成分	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物			
	含量 (1 管中)	10mg	25mg	50mg	100mg
性状		橙黄色澄明の液			

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 :

	アドナ注 10mg	アドナ注(静脈用) 25mg・50mg・100mg
溶液の pH	5.5 ~ 6.2	5.5 ~ 6.2
浸透圧比	約 2	約 2
安定な pH 領域	3 ~ 10	3 ~ 10

(3) 酸価, ヨウ素価等 :

該当しない

(4) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 :

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

販売名	アドナ注 10mg	アドナ注(静脈用) 25mg	アドナ注(静脈用) 50mg	アドナ注(静脈用) 100mg
容量	2mL	5mL	10mL	20mL
成分・含量 (1 管中)	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物			
	10mg	25mg	50mg	100mg

(2) 添加物：

販売名	アドナ注 10mg	アドナ注(静脈用) 25mg	アドナ注(静脈用) 50mg	アドナ注(静脈用) 100mg
亜硫酸水素 ナトリウム	0.14mg	0.35mg	0.7mg	1.4mg
クエン酸水和物	0.9mg	2.25mg	4.5mg	9.0mg
D-ソルビトール	60mg	150mg	300mg	600mg
プロピレン グリコール	60mg	150mg	300mg	600mg
無水リン酸 一水素ナトリウム	1.6mg	4.0mg	8.0mg	16mg

(3) 添付溶解液の組成及び容量 添付溶解液の組成及び容量
該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

<アドナ注 10mg>

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存 試験*1	25℃, 60%RH		ガラスアンプル +紙箱	3 年	外観が多少褐色がか った黄色に変化した が, 他の試験項目は変 化なし。
苛酷試験*2	温度	40℃ (遮光)	ガラスアンプル	3 ヶ月	わずかに濃色的傾向 がみられたが, 他の試 験項目は変化なし。
	光	室温, 室内散光	ガラスアンプル	60 万 lx・h	変化なし

*1. 試験項目：性状, 確認試験, 浸透圧, pH, 不溶性異物検査, 不溶性微粒子試験, 無菌試験, 含量

*2. 試験項目：外観, pH, 含量

<アドナ注(静脈用) 25mg >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25℃, 60%RH		ガラスアンプル +紙箱	3 年	外観が多少褐色がかった黄色に変化した が,他の試験項目は変 化なし。
苛酷試験*2	温度	40℃ (遮光)	ガラスアンプル	3 ヶ月	わずかに濃色的傾向 がみられたが,他の試 験項目は変化なし。
	光	室温, 室内散光	ガラスアンプル	60 万 lx・h	変化なし

*1. 試験項目：性状, 確認試験, 浸透圧, pH, 不溶性異物検査, 不溶性微粒子試験, 無菌試験, 含量

*2. 試験項目：外観, pH, 含量

<アドナ注(静脈用) 50mg >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25℃, 60%RH		ガラスアンプル +紙箱	3 年	外観が黄褐色に変化 したが,他の試験項目 は変化なし。
苛酷試験*2	温度	40℃ (遮光)	ガラスアンプル	3 ヶ月	わずかに濃色的傾向 がみられたが,他の試 験項目は変化なし。
	光	室温, 室内散光	ガラスアンプル	60 万 lx・h	変化なし

*1. 試験項目：性状, 確認試験, 浸透圧, pH, 類縁物質, 不溶性異物検査, 不溶性微粒子試験, 実容量試験, エンドトキシン試験, 無菌試験, 含量

*2. 試験項目：外観, pH, 含量

<アドナ注(静脈用) 100mg >

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25℃, 60%RH		ガラスアンプル +紙箱	3 年 1 ヶ月	外観が黒味帯びた橙 黄色に変化した が,他の試験項目は変 化なし。
苛酷試験*2	温度	40℃ (遮光)	ガラスアンプル	3 ヶ月	わずかに濃色的傾向 がみられたが,他の試 験項目は変化なし。
	光	室温, 室内散光	ガラスアンプル	60 万 lx・h	変化なし

*1. 試験項目：性状, 確認試験, 浸透圧, pH, 類縁物質, 不溶性異物検査, 不溶性微粒子試験, 実容量試験, エンドトキシン試験, 無菌試験, 含量

*2. 試験項目：外観, pH, 含量

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 電解質の濃度

該当資料なし

9. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

10. 生物学的試験法

該当しない

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 薄層クロマトグラフィー

12. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

13. 力価

該当しない

14. 容器の材質

無色透明ガラスアンプル+紙箱

15. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 毛細血管抵抗性の減弱及び透過性の亢進によると考えられる出血傾向(例えば紫斑病等)
- 毛細血管抵抗性の減弱による皮膚あるいは粘膜及び内膜からの出血, 眼底出血・腎出血・子宮出血
- 毛細血管抵抗性の減弱による手術中・術後の異常出血

2. 用法及び用量

アドナ注 10mg

カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物として, 通常, 成人 1 回 10mg (1 管) を皮下又は筋肉内注射する。

なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

アドナ注(静脈用) 25mg・50mg・100mg

カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物として, 通常, 成人 1 日 25 ～ 100mg を静脈内注射又は点滴静注する。

なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

(1 日量剤形換算)

剤形		成人
アドナ注(静脈用) 25mg	5mL	1 ～ 4 管
アドナ注(静脈用) 50mg	10mL	1 ～ 2 管
アドナ注(静脈用) 100mg	20mL	1 管

3. 臨床成績

(1) 臨床効果：

アドナ注 10mg

26 施設, 1350 例の臨床試験の結果, 毛細血管抵抗値の増強及び出血傾向・出血症状の改善が認められている。

アドナ注(静脈用) 25mg・50mg・100mg

50 施設, 1110 例の臨床試験の結果, 毛細血管抵抗値の増強及び出血傾向・出血症状の改善が認められている。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験：

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験：

該当資料なし

(4) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(5) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験：

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

カルバゾクロム

アドレノクロムモノアミングアニジンメシル酸塩水和物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

末梢血管

アドレノクロムに止血作用のあることが見出されて以来、生化学的、薬理的な研究がなされているが、今日にいたってもその作用機序については、血管の病態生理の確立されていないこととあいまって明確ではない。現状では微小循環系の血管透過性抑制、更には血管抵抗性に関する基礎実験に基づいた作用が明らかにされている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

細血管に作用して、血管透過性亢進を抑制し(ウサギ)、血管抵抗値を増強する(モルモット、ウサギ)。血液凝固・線溶系に影響を与えることなく出血時間を短縮し、止血作用を示す(ウサギ)。

1) 血管透過性抑制作用

- ・ウサギに 5, 10mg/kg を筋肉内投与すると、カリクレンによる血管透過性亢進を投与後 60 分で、それぞれ 20%, 30%抑制する¹⁾。
- ・ウサギに 0.5, 2.5, 5.0mg/kg を静脈内投与すると、ヒアルロニダーゼ拡散率をそれぞれ 28%, 40%, 65%抑制する²⁾。

2) 細血管抵抗性増強作用

- ・モルモットに 0.5mg/kg を腹腔内投与することにより、細血管抵抗値を最高 41.9Pa 増強し、その作用は約 5 時間持続する³⁾。
- ・ウサギに 10mg/kg を筋肉内投与することにより、瞬膜血管抵抗値を投与後 60 分で 1.3 倍増強する¹⁾。

3) 出血時間短縮作用

- ・ウサギに 2.5, 5.0mg/kg を静脈内投与することにより、出血時間を投与後 60 分でそれぞれ 18%, 42%短縮し、その作用は 3 時間以上持続する²⁾。

4) 血小板・血液凝固系に対する作用

- ・ウサギに 5.0mg/kg を静脈内投与することにより、血小板数の変化は認められない²⁾。
- ・ウサギに 4.0mg/kg を筋肉内投与することにより、血液凝固時間の変化は認められない⁴⁾。

5) 呼吸器系, 循環器系に対する作用

- ウサギに 5.0, 10mg/kg を静脈内投与することにより, 呼吸, 血圧の変化は認められない^{4, 5)}。
- ウサギに 4%の耳管灌流及び 5×10^{-4} 液摘出腸間膜血管灌流において, 血管の収縮は認められない^{4, 5)}。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

- ・ 静脈内投与：投与直後
- ・ 筋肉内投与：投与 10 分後には 10 ～ 100%，20 分後にはほとんど 100%が筋肉組織から循環血流へ移行するものと推定される⁶⁾。

(3) 通常用量での血中濃度：

静脈内投与：血中濃度の推移過程は 2 コンパートメントモデルに従うと考えられる⁶⁾。

C_{\max} ：4730±464ng/mL(50mg 静注，n=6)⁶⁾

$T_{1/2}(\beta)$ ：0.63±0.03hr(50mg 静注，n=6)⁶⁾

(4) 中毒症状を発現する血中濃度：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数：

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ：

AUC：1442±137ng・hr/mL(50mg 静注，n=6)⁶⁾

(3) 消失速度定数：

3.93hr⁻¹(50mg 静注，n=6)⁶⁾

(4) クリアランス：

腎クリアランス：約 450mL/min⁶⁾

全身クリアランス：約 600mL/min⁶⁾

(5) 分布容積：

9.3L(50mg 静注，n=6)⁶⁾

(6) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

3. 吸収

該当しない(本剤は注射剤である)

＜参考＞動物でのデータ

ddY 系マウスに 25mg/kg を経口投与した場合，2 時間で約 20%，6 時間で約 45%が吸収された⁷⁾。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

マウスでは通過しない⁷⁾。

(2) 胎児への移行性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

妊娠マウスを用いて胎児への移行性について調べたオートラジオグラムでは，¹⁴C-カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物及びその放射性代謝物の胎児への移行は非常にわずかに認められた⁷⁾。

(3) 乳汁中への移行性：

該当資料なし

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

ddY 系マウスを用い，¹⁴C-カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物を用いて全身オートラジオグラフィーを検討した。

・ 静脈内投与⁷⁾

静注直後に，各組織中の放射能は最も高く，また中枢神経系を除く全身に分布し，なかでも腎臓，肝臓，心臓，血液，皮膚，結合組織等が特に高かった。

経時的にはかなり急速に多くは腎を経て尿に，他は胆汁を介して腸管に排泄され，投与 1 時間後では全身の放射能は低かった。

脳などの中枢神経系への移行は各時点を通じてほとんど観察されなかった。

・ 筋肉内投与時⁷⁾

投与部位から全身への移行のピークは 10 ～ 30 分後と思われる結果が得られた。

分布形式上静注時のそれに類似するものであった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

アドレノクロムあるいはカルバゾクロムは,それぞれ還元成績体である, 5,6-dihydroxy-N-methylindole とその硫酸抱合体あるいは 5-amino-6-hydroxy-N-methylindole とその硫酸抱合体に代謝されることが知られている。

カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物についてもその還元成績体は 5-amino-6-hydroxy-N-methylindole を証明しており,カルバゾクロムと同一の代謝経路であると推定されている。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種：

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

代謝物に活性はない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

ddY 系マウスに ^{14}C -カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 25mg/kg を経口投与した場合,尿中に糞中の約 2 倍量排泄され,ほぼ 90%以上が 48 時間で排泄される⁷⁾。

(2) 排泄率：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ

^{14}C -カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物 25mg/kg をマウス,ラットに静脈内投与し,尿中,糞中への排泄動態を検討した。

- ・マウス：放射能の約 60%が最初の 30 分間に,約 90%が 6 時間までに尿中に排泄された。糞中排泄は 24 時間で約 5%であった⁷⁾。
- ・ラット：3 時間で約 70%, 24 時間で約 83%が尿中に排泄され,糞中には 24 時間で約 10%であった⁷⁾。

(3) 排泄速度：

・ 静脈内投与 ⁶⁾

健康成人, 男子に 50mg を静脈内投与した場合, 血中濃度の半減期は約 40 分で, 投与量の約 75%が未変化体として比較的速やかに尿中に排泄された。

・ 筋肉内投与 ⁶⁾

健康成人, 男子に 10mg を筋肉内投与した場合, 速やかに血中に移行し血中濃度の半減期は約 40 分で, 投与量の大部分が比較的速やかに尿中に排泄された。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析：

該当資料なし

(2) 血液透析：

該当資料なし

(3) 直接血液灌流：

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない(現段階では定められていない)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

該当しない(現段階では定められていない)

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない(現段階では定められていない)

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない(現段階では定められていない)

5. 慎重投与内容とその理由

・アドナ注 10mg

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

・アドナ注(静脈用) 25mg・50mg・100mg

- | |
|---|
| 1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2) 遺伝性果糖不耐症の患者〔本剤の添加剤 D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず, 低血糖, 肝不全, 腎不全等が誘発されるおそれがある。〕 |
|---|

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない(現段階では定められていない)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由:

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由:

該当しない(現段階では定められていない)

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

・アドナ注 10mg

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告等を参考に集計した。総症例 1,350 例中、副作用が報告されたものは 3 例(0.22%)で、注射部位の硬結・疼痛 2 例(0.15%)、蕁麻疹 1 例(0.07%)であった。(再評価結果)

・アドナ注(静脈用) 25mg・50mg・100mg

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告等を参考に集計した。総症例 1,110 例で、副作用が報告されたものはなかった。(再評価結果)

1) 重大な副作用と初期症状：

ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用：

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

・アドナ注 10mg

種類 \ 頻度	0.1 ～ 5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	注射部位の硬結、疼痛	蕁麻疹	発疹

・アドナ注(静脈用) 25mg・50mg・100mg

種類 \ 頻度	頻度不明
過敏症	発疹

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

・アドナ注 10mg

種類 \ 頻度	0.1 ～ 5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	注射部位の硬結、疼痛	蕁麻疹	発疹

・アドナ注（静脈用） 25mg・50mg・100mg

種類 \ 頻度	頻度不明
過敏症	発疹

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない（現段階では定められていない）

11. 小児等への投与

該当しない（現段階では定められていない）

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の代謝物により、尿ウロビリノーゲン試験が陽性になることがある。また、橙黄色がかった着色尿があらわれことがある。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

・アドナ注 10mg

1) 投与部位：

まれに注射部位に硬結・疼痛があらわれることがある。

2) 投与时：

皮下又は筋肉内に投与する場合には、神経及び血管を避けて慎重に投与すること。

また、反復投与の必要がある場合には、例えば左右交互に注射するなど同一部位を避けることが望ましい。

なお、乳幼小児においては特に注意すること。

3) アンプルカット時：

本品は「ワンポイントカットアンプル」を使用しているので、カット部をエタノール綿等で清拭した後、ヤスリを用いず、アンプル枝部のマークの反対方向に折り取ること。

・アドナ注(静脈用) 25mg・50mg・100mg

アンプルカット時：

本品は「ワンポイントカットアンプル」を使用しているので、カット部をエタノール綿等で清拭した後、ヤスリを用いず、アンプル枝部のマークの反対方向に折り取ること。

15. その他の注意

該当しない(現段階では定められていない)

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

該当資料なし

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験：

LD₅₀(mg/kg)⁸⁾

	経口	静脈内
ICR-JCL 系マウス 雄/雌	>10,000	>600
Wistar-KBL 系ラット 雄/雌	>10,000	>600
ビーグル犬 雄/雌	>5,000	>600

(2) 反復投与毒性試験：

- ・ Wistar 系ラットに 50, 100, 200, 500mg/kg/日, 1 ヶ月間の腹腔内投与において, 一般所見及び血液, 尿, 病理組織学的所見において, 対照群と比較して有意な変化は認められない⁹⁾。
- ・ Wistar-KBL 系ラットに 60, 120, 250, 500mg/kg/日, 6 ヶ月間の連続経口投与において, 60mg/kg 投与では一般所見及び尿検査所見に対照群と比較して, 有意な変化は認められなかった。しかし, 120mg/kg 以上の投与では, 網状赤血球数の増加, 250mg/kg 以上投与では, ヘマトクリット値・ヘモグロビン量の減少, 脾臓の鬱血・血鉄素の沈着が認められ(1 ヶ月の回復試験で軽減), 最大安全量は 60mg/kg であった¹⁰⁾。

(3) 生殖発生毒性試験：

ICR-JCL 系マウス, Wistar 系ラットを用いて検討した結果, 催奇形作用は認められない¹¹⁾。(「医薬品の安全確保の方策について」厚生省通達による。)

(4) その他の特殊毒性：

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

アドナ注 10mg, アドナ注(静脈用) 25mg・50mg・100mg
使用期限：2年(安定性試験結果に基づく)

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

- ・アドナ注 10mg：2mL×10 管,
2mL×50 管
- ・アドナ注(静脈用) 25mg：5mL×10 管,
5mL×50 管
- ・アドナ注(静脈用) 50mg：10mL×10 管,
10mL×50 管
- ・アドナ注(静脈用) 100mg：20mL×50 管

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

チチナ静注(扶桑), ラノビ静注(イセイ)等

同効薬：

アドレノクロムモノアミングアニジンメシル酸塩水和物

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	アドナ注 10mg	アドナ注(静脈用) 25mg	アドナ注(静脈用) 50mg	アドナ注(静脈用) 100mg
承認 年月日	2005 年 2 月 24 日 (販売名変更に伴う 再承認)	2005 年 2 月 24 日 (販売名変更に伴う 再承認)	2005 年 2 月 24 日 (販売名変更に伴う 再承認)	2005 年 2 月 24 日 (販売名変更に伴う 再承認)
承認番号	21700AMZ00207000	21700AMZ00208000	21700AMZ00209000	21700AMZ00210000

9. 薬価基準収載年月日

販売名	アドナ注 10mg	アドナ注(静脈用) 25mg	アドナ注(静脈用) 50mg	アドナ注(静脈用) 100mg
薬価基準収載 年月日	2005 年 6 月 10 日 (変更銘柄名での 収載日)	2005 年 6 月 10 日 (変更銘柄名での 収載日)	2005 年 6 月 10 日 (変更銘柄名での 収載日)	2005 年 6 月 10 日 (変更銘柄名での 収載日)

10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日： 1979 年 2 月 2 日 (その 15)

内容：

各適応(効能又は効果)に対する評価判定
<p>有効であることが推定できるもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 毛細血管抵抗性の減弱及び透過性の亢進によると考えられる出血傾向(例えば紫斑病など) ○ 毛細血管抵抗性の減弱による皮膚あるいは粘膜及び内膜からの出血, 眼底出血・腎出血・子宮出血 ○ 毛細血管抵抗性の減弱による手術中・術後の異常出血

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

販売名	アドナ注 10mg	アドナ注(静脈用) 25mg	アドナ注(静脈用) 50mg	アドナ注(静脈用) 100mg
薬価基準収載 医薬品コード	3321401A1077	3321401A2138	3321401A3142	3321401A4181

15. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 小寺 稔 他：臨牀と研究 1966 ; 43 (2) : 357-362
- 2) 志水 浩 他：診療と新薬 1965 ; 2 : 421-426
- 3) 平井国明 : 体質医学研究所報告 1958 ; 8 : 417-423
- 4) 蛭間政和 他：大阪市立大学医学雑誌 1957 ; 6 : 793-799
- 5) 小澤 光 他：薬学雑誌 1956 ; 76 (12) : 1408-1414
- 6) 鈴木健彦 他：田辺製薬研究報告 1985 ; 1-8
- 7) 大塚峯三 他：応用薬理 1975 ; 9 (4) : 585-599
- 8) 井上明美 他：田辺製薬研究報告 1977 ; 1-11
- 9) 豊島 滋 他：田辺製薬研究報告 1977 ; 12-23
- 10) 久世 博 他：田辺製薬研究報告 1977 ; 47-59
- 11) 藤井建男 他：応用薬理 1970 ; 4 (1) : 39-46

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

主な外国での発売状況

2014 年 7 月現在, インドネシア等で発売されている。

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし